

第13章

ラオスの寄生虫症の現状と課題

JICAラオス国のマラリア及び重要寄生虫症の流行拡散制御に向けた
遺伝疫学による革新的技術開発研究プロジェクト
研究推進統括/集団遺伝学的解析・評価研究 専門家
石上 盛敏

はじめに

ラオスでは熱帯地方特有の寄生虫症や、日本ではすでに制圧に成功した寄生虫症が流行している。本章ではSATREPS^{注1)} プロジェクト『ラオス国のマラリア及び重要寄生虫症の流行拡散制御に向けた遺伝疫学による革新的技術開発研究プロジェクト』（2014年5月-2019年4月）で取り組んでいる寄生虫症を中心に、その現状と課題について解説する。本プロジェクトでは、ラオス保健省からの要請に基づき、マラリア、メコン住血吸虫症、並びにタイ肝吸虫症に関する調査・研究、研究者人材・保健医療人材の育成、並びに国の政策への助言を行っている。具体的には簡便で感度が高い診断技術の研究開発、開発した診断技術を用いた流行状況の調査、薬剤耐性マラリアの分布状況の調査等を、日本人研究者とラオス人研究者が共同で実施している。

注1) SATREPS: Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development (地球規模課題対応国際科学技術協力)

第1節 マラリア

1. マラリアの現状

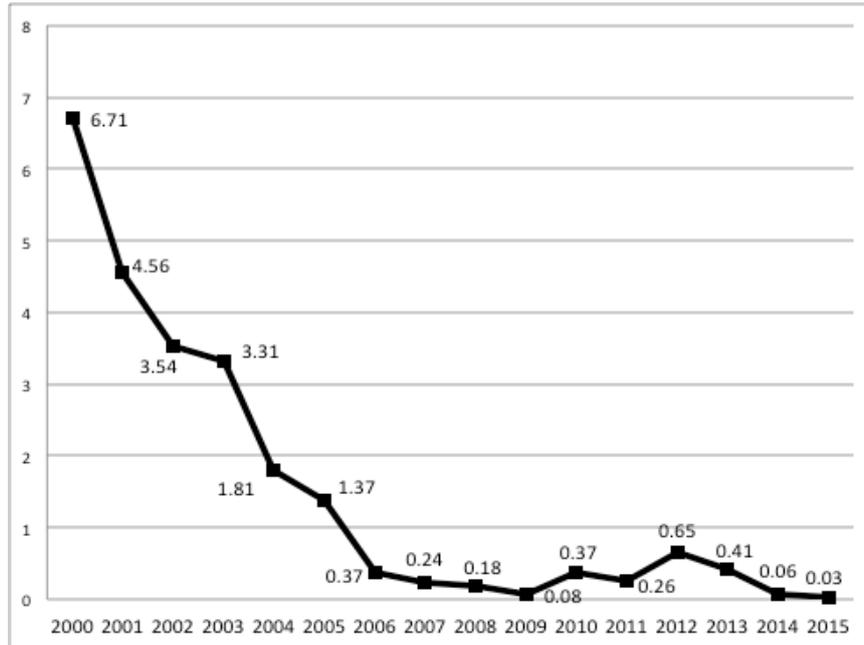
マラリアは、マラリア原虫がハマダラカによって人に媒介される熱帯・亜熱帯地方に広く流行する寄生虫症であり、AIDS、結核と並ぶ世界三大感染症の一つである。2016年、世界保健機関 (WHO) の報告によると、2015年の世界の推定マラリア罹患患者数は2億1千2百万人で、同死亡者数は42万9千人であった[1, 2]。なお2000年の同罹患患者数は2億7千1百万人で、死亡者数は86万4千人であったので、死亡者数は大きく減少しているものの、罹患患者数の減少率は死亡者数の減少率に比べ低いと言える。

かつてマラリアは日本でも流行していたが、本州では1953年滋賀県彦根市の1症例を最後に[3]、沖縄県では1960年前後の西表島での症例を最後に、国内感染例は報告されていない。

2015年、WHOの報告によると、ラオスでは国民の92%がマラリア流行地域に居住している。ラオスでのマラリア対策は、世界基金 (Global Fund Fight against AIDS, Tuberculosis and Malaria) の資金援助の下、ラオス保健省の感染症制御局 (Department of Communicable Disease Control: DCDC)、並びにその下部組織であるマラリア学・寄生虫学・昆虫学センター (Center of Malariaology, Parasitology and Entomology: CMPE) が中心となって、各地方の保健局と協力しながら実施されている。各地方の県保健局、並びに郡保健局にはマラリア学・寄生虫学・昆虫学センターの支部があり、それらの支部がマラリア対策を実施してきた。しかし2017年以降は組織改編が行われ、感染症制御局の地方支部として統合される計画である。

ラオス保健省の調べによるとマラリア死亡率 (人口10万人当の死亡者数) は、2000年の6.71から2015年の0.03へと大きく減少し、ミレニアム開発目標 (the Millennium Development Goals) の0.20を下回った (図1)。しかし、マラリア罹患率 (人口1,000人当の罹患患者数) は、2000年の7.68から2015年の4.94と減少したものの、同目標値2.00を上回り目標を達成できなかった (図2)。

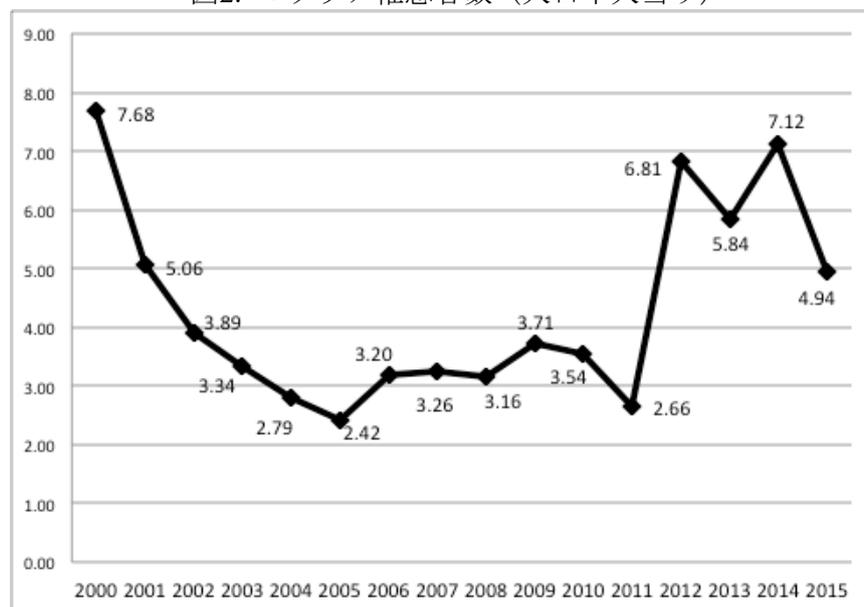
図1. マラリア死亡者数（対人口10万人当り）



出展：ラオス保健省マラリア学・寄生虫学・昆虫学センターより

ラオスのマラリア患者報告数の多くは南部5県、すなわちサワンナケート県、サラワン県、セコン県、チャンパサック県、およびアッタプー県に集中しており、2015年ラオス保健省の報告によると、その年の全マラリア患者報告数36,059症例のうち34,040症例（94%）が南部5県からであった。なおビエンチャン特別市ではマラリアが流行していないと言われている。ラオスでは医療機関に近い地域のマラリア患者が減少傾向にあり、よりアクセスが悪い村にマラリア患者が残っていると言える。また成人男性にマラリア患者が多い傾向が観察され、これは森林での労働と関連すると考えられる。特にラオス南部で木材の伐採が盛んなこととマラリアの流行が関連していると言われている。2016年にラオス政府が木材の伐採と移動を全面禁止（No. 15/Decree of the Prime Minister, issue date 13 May 2016）したことにより、今後、マラリア患者が大幅に減少する可能性が示唆される。

図2. マラリア罹患率（人口千人当り）



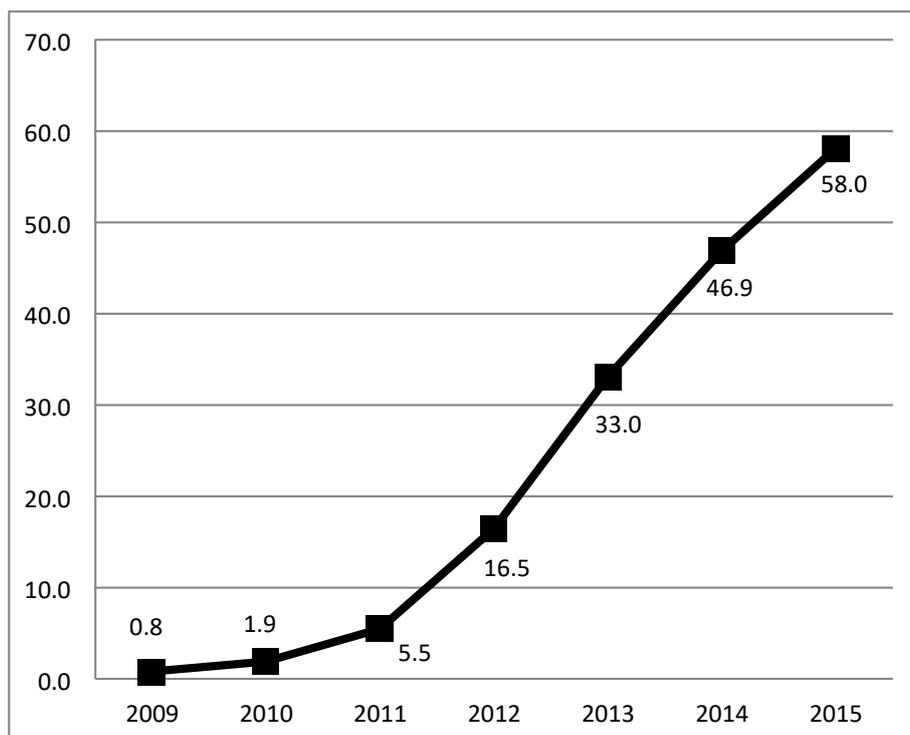
出展：ラオス保健省マラリア学・寄生虫学・昆虫学センターより

ラオス保健省はマラリア対策の5カ年計画（National Strategic Plan for Malaria Control and Elimination）を策定し、その計画に沿って対策を実施している。2017年現在は同5ヶ年計画2015-2020が実施されており、その策定にはWHOを始め、アメリカ合衆国国際開発庁（USAID）、アジア開発銀行（ADB）、JICA、その他各国のドナー機関、NGOが関わっている。また近年、WHOのイニシアチブの下、メコン地域のマラリア根絶を目指し各国がその期限を設定している。ラオスは2030年の根絶を目指している。

現在ラオスでのマラリア対策は、迅速な診断と適切な治療による患者対策、長期残効型殺虫剤浸潤蚊帳の普及による防蚊対策、並びに健康教育である。ラオスで用いられているマラリア診断方法は、顕微鏡検査と簡易の迅速診断テストキットの2種類があり、ビエンチャン市内の中央病院、県病院、並びに郡病院では顕微鏡検査が用いられ、顕微鏡がない保健センターや一部の村では簡易の迅速診断テストキットが用いられている。治療薬は中国の生薬であるクソニンジン（*Artemisia annua*）から抽出された抗マラリア薬アルテミシニンが用いられている。マラリア対策は薬剤耐性マラリアとの戦いと言われるほど耐性マラリア原虫の出現に悩まされてきた経験から、現在はアルテミシニンと他の抗マラリア薬との合剤（アルテミシニン併用療法：Artemisinin based combination therapy: ACT）が主流となっている。WHOはこのACTの使用を奨励し、アルテミシニン単剤の使用を禁止している。単剤ではマラリア原虫が薬剤耐性を獲得しやすいからである。しかし中国製のアルテミシニン単剤が広く市場に出回り取り締まりは難しい。なおアルテミシニンの発見により、中国の研究者ユウユウ・トゥが2015年、ノーベル医学生理学賞を受賞した。

ラオスでは合併症を伴わないマラリアの治療にはACTが第一選択薬として用いられており、公立医療機関での診断と治療は、世界基金の援助によりすべて無料である。またプライベートクリニックであっても所定の登録手続きを行うことで、公立医療機関で用いられている検査と治療を患者に無料で提供できる体制が構築されている（Public Private Mix）。さらにマラリアの高度流行地域の村（年間人口千人当のマラリア患者数が10以上）では、村落健康ボランティア、または村落マラリアワーカーが、マラリア迅速診断テストキットとACTを常備しており、住民は村でマラリアの検査と治療を受けることができ、マラリア対策に大きく貢献している。

図3. 全マラリア報告数に占める三日熱マラリアの比率



出展：ラオス保健省マラリア学・寄生虫学・昆虫学センターより

ラオスで流行しているマラリアは、重篤な症状を呈する熱帯熱マラリアと比較的軽度な三日熱マラリアの2種が主な種類であり、この原虫種の比率が近年大きく変化している。なおマラリアは病名であり、それを引き起こす病原体をマラリア原虫と呼ぶ。ラオス保健省の調べによると2009年、ラオスの全マラリア患者報告数に占める三日熱マラリアの比率は0.8%であったのに対し、2015年には58.0%にまで上昇した(図3)。

つまりそれだけ熱帯熱マラリアの占める割合が減少したことになる。マラリア対策が順調に進むと最初に熱帯熱マラリアの患者数が減少し、一時的に三日熱マラリア患者数の割合が増加する傾向が、他のマラリア流行地域(タイ、カンボジア、ソロモン諸島、ペルー、ブラジル)からも報告されている[4-9]。

この変化の原因はいくつか考えられる。それらは①熱帯熱マラリア原虫と三日熱マラリア原虫の競合説、②熱帯熱マラリア原虫と三日熱マラリア原虫の病原性の違い、③休眠体の有無と治療薬による説などである。①は、熱帯熱マラリア原虫と三日熱マラリア原虫が宿主生物(蚊と人)内で共存していると、三日熱マラリア原虫の増殖が抑えられるという考え方である。②は、人が熱帯熱マラリア原虫に感染すると高い確率で発症するのに対し、三日熱マラリア原虫は感染しても発症しない、または症状が比較的軽度なため、医療機関を受診する頻度が低いという考え方である。その結果、流行地域住民にとって、マラリア診断と治療へのアクセスが容易になると、最初に熱帯熱マラリア患者が減少するという考え方である。③は、休眠体を持つかどうかの違いである。三日熱マラリア原虫は、熱帯熱マラリア原虫と異なり、人の肝細胞内で休眠することが知られている。この肝臓内の休眠体(ヒプノゾイト)に効果がある抗マラリア薬は現在プリマキンのみであり、ラオスで第一選択薬として用いられているACTでは治療することが出来ない。しかし2017年現在、ラオスの公立医療機関でプリマキンは常備されておらず、一度、三日熱マラリアに感染した患者は、肝臓内で休眠する三日熱マラリア原虫を根治することができないため再発を繰り返している。マラリア流行地域で、再発と再感染を区別することは困難ではあるが、流行地域の医療従事者の聞き取り調査を行うと、同じ三日熱マラリア患者が、1か月程度の間隔で何度も医療機関を受診する場合が観察されるので、その中には再感染だけでなく再発も含まれていると推察される。

2. マラリア対策の課題

ラオス保健省が取り組んでいる対策は、流行地域住民への長期残効型殺虫剤浸潤蚊帳の配布率の向上、各医療施設からのレポーティングの改善、サーベイランスシステムの強化、抗マラリア薬の治療効果の評価(薬剤耐性マラリアのモニタリング)、非定住民(mobile and migrant population)への対策、各医療施設における必要な物品(診断キット、ACT等)の在庫管理の徹底(特に在庫切れを防ぐこと)、保健医療人材の能力強化、媒介蚊のコントロール、流行地域住民への健康教育等である。しかしこれらの取り組みだけでは不十分な点、あるいは評価しきれない点もある。

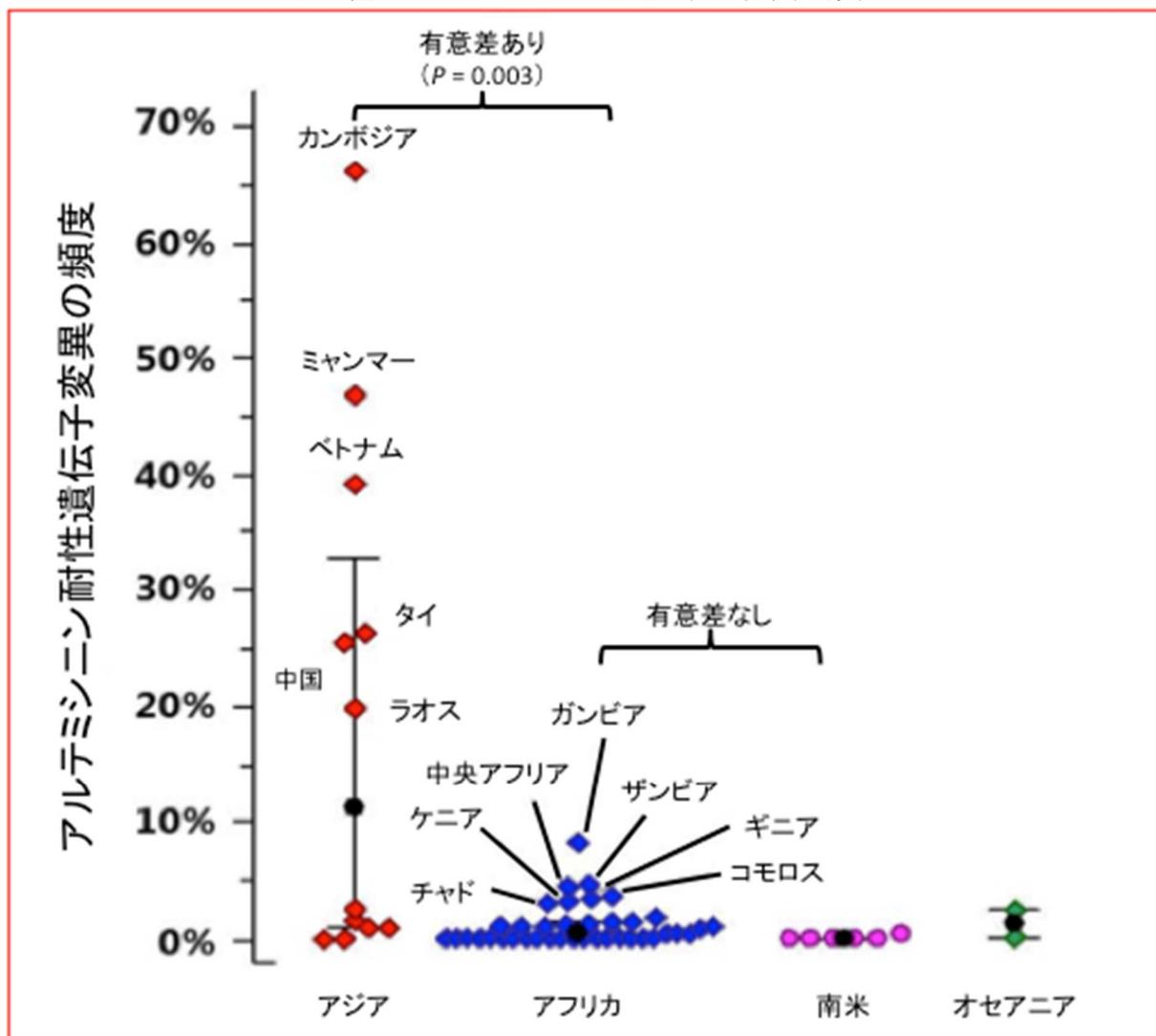
そこで現在、JICAプロジェクトで実施されているSATREPSプロジェクトでは、ラオス保健省の機関であるラオス国立パスツール研究所を拠点とし、CMPEと連携しながらフィールド調査を実施し、マラリアの疫学情報、並びにマラリア患者血液検体の収集と分析を行っている。これによりこれまで明らかにされていなかった現状と課題が明らかにされつつある。

その一つがマラリア原虫の無症状キャリアーの存在である。マラリア原虫の無症状キャリアーとは、人がマラリア原虫に感染しているが症状を示さない状態のことで、通常、体内のマラリア原虫数が少なく、ラオスの医療機関で用いられている顕微鏡検査や迅速診断テストでは検出できない場合が多い。そこで我々は、顕微鏡検査や迅速診断テストよりも検出感度が高い遺伝子診断技術(PCR法)を用いて、サワンナケート県、チャンパサック県、アッタープー県のマラリア流行地域に住む健康な住民の血液検査を実施した。その結果、ラオスのマラリア流行地域には無症状キャリアーが多く存在し(9%から12%)、しかもその多くが成人男性であったことから、森林での労働と滞在がマラリア感染に関連することが容易に想像された。また成人に多い理由としては、症状が出やすい乳幼児や子供と違い、成人男性は過去に何度もマラリアに感染した経験があり、一定の免疫を獲得しているため症状が出にく

いものと考えられる。さらに顕微鏡検査での検出限界以下であってもハマダラカの吸血で、次の人への感染が成立することが知られており[10-13]、マラリア根絶を達成するためには、顕微鏡検査や迅速診断テストでは検出できない無症状キャリアーを見つけて治療する必要があると考えられる。

次に本プロジェクトが明らかにした点は、アルテミシニン耐性熱帯熱マラリアの拡散である。現在、ラオスのマラリア治療の第一選択薬はACTであるが、このアルテミシニンに対する耐性がカンボジアのタイ国境付近で2009年に世界で初めて報告され、徐々に他のメコン地域からも報告されている[14-18]。本プロジェクトでラオス人患者から2013年に採取された熱帯熱マラリア原虫検体のDNA解析を実施し、アルテミシニン耐性に寄与する*k13*遺伝子の変異を確認した。この解析では熱帯熱マラリア原虫122検体の約20%に遺伝子変異が観察され、その成果はパスツール研究所国際ネットワークの合同調査報告として、2016年に国際学術専門誌に発表された(図4)[19]。なお本プロジェクトでは2015年以降、ラオス南部5県の156の医療施設から継続的にマラリア患者血液検体を採取している。これらの検体の遺伝子解析を実施することで、アルテミシニン耐性型遺伝子変異を持つ熱帯熱マラリア原虫が、流行地域毎にどのように拡散していくのかを経時的にモニタリングすることが可能である。これらの調査、研究によって得られるデータはラオス保健省が薬剤選択を行う上で非常に重要なデータとなる。

図4. 国別アルテミシニン耐性遺伝子変異の頻度



出展：店国別、地域別、熱帯熱マラリア原虫*k13*遺伝子変異の頻度。文献19を一部改編。

第2節 メコン住血吸虫症

メコン住血吸虫症 (schistosomiasis mekongi) はラオス南部チャンパサック県とカンボジア北部のメコン川流域にのみ流行している寄生虫症で、WHOが定める「顧みられない熱帯病 (Neglected Tropical Diseases)」の一つである。メコン住血吸虫症を引き起こすメコン住血吸虫 (*Schistosoma mekongi*) は、淡水産の貝 (*Neotricula aperta*) を中間宿主、人を終宿主とする寄生虫である。人への感染は感染貝から泳ぎ出たメコン住血吸虫の幼虫 (セルカリア) が、人の皮膚を貫いて血流に侵入することで成立する (経皮感染)。症状は急性期には発熱、腹痛などで、慢性期になると虫卵が諸臓器 (特に肝臓) の血管に塞栓することで炎症や肉芽腫を形成し、肝硬変、貧血、脾腫、消化器障害、腹水などを併発し、放置すると衰弱して死亡する[20]。ラオスで実施可能な診断方法は、糞便の顕微鏡検査により虫卵を確認する方法である。治療は抗寄生虫薬プラジカンテルの内服である。

1988年から1990年にかけて、ラオス保健省がWHOの支援を受けて、チャンパサック県コーン郡の流行地域にある30村落で実施した調査では、学童の有病率 (虫卵陽性率) が5.4%から98.2%で、平均して42.2%であった[21]。1989年から1999年にかけて、コーン郡の流行地域住民を対象としたプラジカンテルによる集団治療 (mass drug administration: MDA) が実施され、患者は激減し村落ごとの有病率は平均で0.4%以下となった。しかし2003年の調査で再び患者の増加が確認されたため、2007年から再び年1回のMDAを、コーン郡とムラパモック郡の202村落を対象に実施している。MDAは2016年現在も実施中である。なお2014年、8村落 (sentinel sites) を対象とした罹患率調査では平均4.8%で、2015年の調査では0%から1%であった[22]。

表1. 2016年に実施した糞便検査によるメコン住血吸虫症の有病率

調査地域の種類	郡名	村落名	調査人数	有病率
センチネルサイト ^{注1}	コーン	コーン	219	6.8
	コーン	ロンカン	203	3.0
	コーン	ポンプアイ	230	0.0
	コーン	ソンベノック	211	2.4
	コーン	タマケップ	224	8.0
	ムラパモック	サンワ	210	0.0
	ムラパモック	ナディ	216	0.0
スポットチェックサイト ^{注2}	コーン	ハンコーン	147	1.4
	コーン	トーラティ	191	0.0

出展：JICA SATREPSプロジェクトとラオス保健省との合同調査結果

注1：毎年調査を行う村、注2：年毎にランダムに選ばれる村

WHOは2020年までにラオスとカンボジア両国のメコン住血吸虫症の根絶 (Elimination as a Public Health Problem) を目指し、CL-SWASH (Community-led multi-sectorial intervention for elimination of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis) を関係省庁 (保健省、教育省、農業省、環境省) 並びにUNICEF等と協力しながら実施している[22]。具体的な活動は対策計画の立案、評価、トイレの普及を含む衛生的な水の確保、並びに健康教育である。WHOからの財政面での援助はMDAに用いるプラジカンテルの調達くらいであり、MDAの実施や評価に係る経費は各国政府が負担する必要がある。

2016年9月から10月にかけて、ラオス保健省の感染症制御局、マラリア学・寄生虫学・昆虫学センター、チャンパサック県保健局、各郡保健局、ラオス国立パスツール研究所、並びにJICA

による合同流行状況調査が実施された。調査は11月に実施されるMDAの前に、すなわち9月から10月にかけて、コーン郡から7村落を、ムラパモック郡から2村落を選定して住民の有病率を調査した。調査対象者は各村落から有病率が比較的高いと言われる学童（小学校の低学年）100名と成人100名の合計200名を目標に、住民台帳からランダムに選び出した。検査方法はWHOが推奨する Kato-Katz法による糞便検査の他に、ろ紙採血した乾燥血液を用いた抗体検査（ELISA法）の2つの方法で実施された。糞便検査の結果を表1に示した。調査を実施した9村落中、5村落で糞便検査による虫卵陽性者が観察され、有病率の平均は2.4であった。

抗体検査の結果は、現在、ラオス国立パスツール研究所で解析中であるが、陽性率は糞便検査の結果よりも高い傾向が認められた。一般的に住血吸虫の抗体はプラジカンテルの内服により治癒した後も数年間は残ることが知られている。したがって抗体陽性者の中には現在、罹患している者（有病者）と、すでに治癒している者の両方が含まれていると考えられる。

第3節 タイ肝吸虫症

タイ肝吸虫症（*Opisthorchiasis viverrini*）は、タイの東北部、並びにラオスの中部から南部にかけて広く流行する食物媒吸虫類感染症であり、住血吸虫症と同じく「顧みられない熱帯病」の一つである。タイ肝吸虫（*Opisthorchis viverrini*）は、淡水産の貝（*Bithynia*族）を第一中間宿主、コイ科の魚を第二中間宿主、人を含むほ乳類を終宿主とする寄生虫である。人への感染は、タイ肝吸虫に感染した魚の生食、あるいは不十分な加熱調理をした魚料理を食べることで成立する。人が本寄生虫に感染すると10年間あるいはそれ以上無症状、または軽度の症状（発熱、腹痛、疲労、食欲不振、貧血など）のみで、数十年後に胆管ガンを発症することが知られている。ラオスには胆管ガンによる死亡者が一定数あると予想されているが、診断が難しく実際の患者数は不明である。これまでラオス全土を網羅的に調査したデータがないため、実際にどれだけの感染者が存在するかは不明であるが、WHOの報告によると推定200万人が感染していると言われている[23]。またFürstらの報告によるとタイとラオスで約800万人の感染者がいると推定されている[24]。さらにタイとラオスの本寄生虫症による経済的損失は年間1億2千ドルと推定されている[25]。この経済的損失とは主に治療費、並びに長期間働けなくなることによる損失である。

魚の生食を止めトイレを適切に使用すれば、この寄生虫の生活サイクルを断つことができる。しかし、ラオスでは魚の生色や、生魚の発酵食品（パデック）を食べる食文化があるため感染を防ぐのは非常に難しい。ラオス保健省は、ボリカムサイ県、カムアン県、サラワン県、アッタプー県、チャンパサック県の流行地域でMDAと健康教育を実施しているが、感染地率は依然として高い。

第4節 その他の寄生虫症等について

ラオスには上記の寄生虫症の他にも様々な寄生虫症が流行しているので、最後に簡単に紹介する。まず食事から感染する寄生虫症としては、有鉤条虫症、無鉤条虫症、肺吸虫症が上げられる。有鉤条虫症は、有鉤条虫が感染した豚肉の生食により感染する。特にラオスで注意したい食品は、ソンムーと呼ばれる発酵豚肉ソーセージである。この名前は酸味（ソン）がある豚肉（ムー）という意味である。豚肉のミンチに香辛料などを混ぜたものを、バナナの葉に包んで常温で発酵させた食品であり、発酵が十分であれば本寄生虫は死んで感染は成立しないが、不十分だと感染のリスクがある。通常、小腸に寄生する寄生虫であるが、稀に脳に寄生して（囊虫症）、頭痛やてんかん発作を起こす場合もあり危険である。詳細な調査データはないものも、ラオスとタイの東北部には、潜在的に有鉤条虫症、並びに囊虫症患者が一定数存在すると予想されている。無鉤条虫症は、無鉤条虫が感染した牛肉の生食により感染する。有鉤条虫と同じく小腸に寄生する寄生虫である。肺吸虫症は、肺吸虫が感染した淡

水産のカニ（サワガニ）を生食することによって感染する。通常、肺に寄生して、結核と類似した症状（咳と血痰）、並びに胸部X線像を呈し、稀に脳に移行する場合も報告されている。ラオスでよく食べられるパパイヤサラダに、サワガニを入れることがある。十分に加熱したものであれば感染のリスクはないが、加熱が不十分であったり、生で食べる場合、または塩漬けが十分にされていないと感染のリスクがある。これらはすべて「顧みられない熱帯病」に含まれる食物媒吸虫類感染症である。

土壌から伝搬する寄生虫症としては鉤虫症がラオスでは広く流行している。これは靴を履かずに土の上を歩くことが直接的な感染原因であるが、トイレを使用しないことも感染サイクルが維持される根本的な原因である。主な症状は貧血で、子供の場合他に低栄養による発育不振が知られている。これも「顧みられない熱帯病」に含まれる土壌伝搬寄生虫症である。

その他、蚊によって媒介されるマラリア以外の疾患について簡単に紹介する。寄生虫症ではリンパ系フィラリア症がラオス南部アッタプー県のみで流行が続いているが、近年、象皮病を呈する重症患者はいない。現在、根絶に向けて流行地域住民を対象としてMDAが実施されている。なおリンパ系フィラリア症も「顧みられない熱帯病」の一つである。その他、蚊によって媒介されるウイルス性疾患がラオスに多い。日本脳炎やデング熱[26]、最近ではチクングンヤやジカ熱も確認されており[27, 28]、ラオスでの防蚊対策には常に気を付ける必要がある。特にデング熱は周期的な流行が観察され、最近では2013年に、ビエンチャンを含むラオス全土で大流行した。その後、状況は落ち着いているものの、いつ次の大きな流行が発生するか予断を許さない状況である。なおラオス国立パスツール研究所では、ビエンチャンにおけるデング熱患者発生状況を週報という形で、ラオス保健省DCDC、WHOラオス事務所、JICAラオス事務所等の関係機関と共有している。

おわりに

ラオスの観光産業促進の一環として、近年エコツーリズムが注目を集めているので、感染症の観点から少し話をしたい。エコツーリズムの活動として、森や鍾乳洞の探索、森に設置したツリーハウスでの宿泊、並びに野生生物の観察などがあげられる。森にはサルを含む野生生物が多く棲息し、鍾乳洞にはコウモリが多く棲息している。サルやコウモリは狂犬病を始めとする既知のウイルスの他、未知のウイルスに感染していることが予想される（狂犬病の感染源は犬だけではない）。近年、東南アジアでは野生のサル由来のマラリア原虫（*Plasmodium knowlesi*）が人に感染する例が報告されており、マレーシアでは死亡例も数多く報告されている[29, 30]。したがって観光地として旅行者を迎える前に、適切な事前調査と防御策の徹底を実施する必要がある。ラオス国立パスツール研究所は、ラオス政府と協力しながら、ラオスにおけるサルマラリアの有無に関する調査や、コウモリやダニなどウイルス等の病原体を媒介する生物の調査を実施している。

一般的なことではあるが、ラオスの開発や援助に関わる際は、感染症にかかるリスクを減らすために、接種可能なワクチンは渡航前に接種し、怪しい食品は口にせず、不用意に犬や動物に触れないこと、また必要がなければ森や鍾乳洞に近づかないことが重要である。

<参考文献>

1. WHO. *World Malaria Report 2015, Geneva, Switzerland, 2015.*
2. WHO. *World Malaria Report 2016, Geneva, Switzerland, 2016.*
3. 田中誠二, 杉田 聡, 安藤敬子, 丸井英二. 「風土病マラリアはいかに撲滅されたか — 第二次大戦後の滋賀県彦根市—」『日本医史学雑誌』2009;55(1):15–30.
4. Putaporntip C, Hongsrimuang T, Seethamchai S, Kobasa T, Limkittikul K, Cui L, et al. *Differential prevalence of Plasmodium infections and cryptic Plasmodium knowlesi malaria in humans in Thailand. J Infect Dis.* 2009;199:1143–1150.
5. Steenkeste N, Rogers WO, Okell L, Jeanne I, Incardona S, Duval L, et al. *Sub-microscopic malaria cases and mixed malaria infection in a remote area of high malaria endemicity in Rattanakiri province, Cambodia: implication for malaria elimination. Malar J.* 2010;9:108.

6. Waltmann A, Darcy AW, Harris I, Koepi C, Lodo J, Vahi V, et al. *High rates of asymptomatic, sub-microscopic Plasmodium vivax infection and disappearing Plasmodium falciparum malaria in an area of low transmission in Solomon Islands.* *PLoS Neglect Trop Dis.* 2015;9:e0003758.
7. Branch O, Casapia WM, Gamboa DV, Hernandez JN, Alava FF, Roncal N, et al. *Clustered local transmission and asymptomatic Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax malaria infections in a recently emerged, hypoendemic Peruvian Amazon community.* *Malar J.* 2005;4:27.
8. Oliveira-Ferreira J, Lacerda MV, Brasil P, Ladislau JL, Tauil PL, Daniel-Ribeiro CT. *Malaria in Brazil: an overview.* *Malar J.* 2010;9:115.
9. WHO. *World Malaria Report 2014, Geneva, Switzerland, 2014.*
10. Boudin C, Olivier M, Molez JF, Chiron JP, Ambroise-Thomas P. *High human malarial infectivity to laboratory-bred Anopheles gambiae in a village in Burkina Faso.* *Am J Trop Med Hyg.* 1993;48:700–706.
11. Coleman RE, Kumpitak C, Ponlawat A, Maneechai N, Phunkitchar V, Rachapaew N, et al. *Infectivity of asymptomatic Plasmodium-infected human populations to Anopheles dirus mosquitoes in western Thailand.* *J Med Entomol.* 2004;41:201–208.
12. Schneider P, Bousema JT, Gouagna LC, Otieno S, van de Vegte-Bolmer M, Omar SA, et al. *Submicroscopic Plasmodium falciparum gametocyte densities frequently result in mosquito infection.* *Am J Trop Med Hyg.* 2007;76:470–474.
13. Muirhead-Thomson RC. *Low gametocyte thresholds of infection of Anopheles with Plasmodium falciparum; a significant factor in malaria epidemiology.* *Br Med J.* 1954;1:68–70.
14. Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyto AP, Tarning J, et al. *Artemisinin resistance in Plasmodium falciparum malaria.* *N Engl J Med.* 2009;361:455–467.
15. WHO, *Global Malaria Programme, Update on artemisinin resistance, Geneva, Switzerland, April 2012.*
16. WHO, *Global Malaria Programme, Status report on artemisinin resistance, Geneva, Switzerland, January 2014.*
17. WHO, *Global Malaria Programme, Status report on artemisinin resistance, Geneva, Switzerland, September 2014.*
18. Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, Amaratunga C, Lim P, Suon S, et al. *Spread of artemisinin resistance in Plasmodium falciparum malaria.* *N Engl J Med.* 2014;371:411–423.
19. Ménard D, Khim N, Beghain J, Adegnik AA, Shafiul-Alam M, Amodu O, et al. *A Worldwide Map of Plasmodium falciparum K13-Propeller Polymorphisms.* *N Engl J Med.* 2016;374:2453–2464.
20. 吉田幸雄『図説人体寄生虫学』第7版, 南山堂, 東京, 2006.
21. 中村哲「メコン流域の風土病:ラオスのメコン住血吸虫症」『モダンメディア』2007;53:23–33.
22. *Draft Guidance for facilitators to develop plans to eliminate Schistosomiasis in Cambodia and Lao PDR by complementing human and animal deworming activities with interventions that improve access to safe drinking water, adequate sanitation and better hygiene and nutrition practices (CL-SWASH plans) Draft 8, 10 June 2016.*
23. WHO. *Report of WHO Study Group. Control of food borne trematode infection, WHO Technical Report Series, 849, 24–89, Geneva, Switzerland. 1995.*
24. Thomas Fürst, Jennifer Keiser, Jürg Utzinger. *Global burden of human food-borne trematodiasis: a systematic review and meta-analysis.* *Lancet Infectious Diseases.* 2012;12:210–221.
25. Ralph Muller and Derek Wakelin. *Worms and Human Disease, 2nd Edition, CABI Publishing, New York, USA, 2002.*
26. Akkhavong K, Paphassarang C, Phoxay C, Vonglokkham M, Phommavong C, Pholsena S. *Lao People's Democratic Republic Health System Review. Health Systems in Transition.* 2014;4(1).
27. *Activities Report 2014, Institut Pasteur du Laos, Vientiane, Lao PDR, 2015.*
28. *Activities Report 2015-2016, Institut Pasteur du Laos, Vientiane, Lao PDR, 2016.*
29. Singh B, Daneshvarb C. *Human Infections and Detection of Plasmodium knowlesi.* *Clin Microbiol Rev.* 2013;26:165-184.
30. Tanizaki R, Ujiie M, Kato Y, Iwagami M, Hashimoto A, Kutsuna S, et al. *First case of Plasmodium knowlesi infection in a Japanese traveller returning from Malaysia.* *Malar J.* 2013;12:128.